

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## 特 許 願 (3)

昭和49年10月8日

① 日本国特許庁  
公開特許公報

①特開昭 51-54918

④公開日 昭51.(1976) 5.14

②特願昭 49-116213

②出願日 昭49.(1974) 10.8

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号

67PJ 44

特許庁長官 系 原 英 雄 殿

1. 発明の名称 シロのガイ 炭剤の製造法

2. 発明者

住所 埼玉県大宮市南中丸 1143-3  
氏名 アサヒ 上 三郎 (ほか3名)

3. 特許出願人

住所 東京都千代田区丸の内一丁目2番1号  
氏名 (408) 日本化薬株式会社  
代表者 取締役 近藤 昭三

4. 代理人 平 100

住所 東京都千代田区丸の内一丁目2番1号  
氏名 日本化薬株式会社内TEL(216)0464  
(6176) 井原上 竹田 和彦 印

5. 送付月額の目録

(1) 明 細 書	1 通
(2) 図 面	1 通
(3) 特 許 願 書	1 通
(4) 送 付 状	1 通

手  
書  
送  
付

明 細 書

## 1. 発明の名称

炭剤の製造法

## 2. 特許請求の範囲

薬物粉末をマルトースと混合し、更にこれに必要に応じて他の賦形剤、崩壊剤、滑沢剤及び風味・矯臭剤を混合した後、該混合物を直接打錠することを特徴とする錠剤の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明はマルトースを賦形剤として用いた直接打錠法による錠剤の製造法に関するものである。

現在に於ける錠剤の製造方法は概ね次の三法に大別することができる。第一は、従来より常用されている湿式造粒法と呼ばれる方法で薬物粉末及び錠剤基剤を混合した後、水若しくは有機溶剤で練合、造粒し、次いで乾燥、整粒し、滑沢剤を混合した後、製錠する方法。第二は、乾式造粒法と呼ばれる方法で薬物粉末と錠剤基剤

⑤日本分類

A61K

⑤ Int. Cl<sup>2</sup>

A61K P/20

とを混合した後、乾式造粒法で、顆粒状態とした後製錠する方法。第三は、直接打錠法と呼ばれる方法で、薬物粉末と錠剤基剤を混合した後、造粒工程を経ずに直接打錠して製錠する方法である。最近、特に注目されつつある方法は第三の直接打錠法で、この方法は製錠までに、湿式法にみられる練合、造粒、乾燥、整粒の各工程を経ないため時間的、経済的に有利であり、かつ薬物粉末の安定性などの点からも有利であることから他の方法に取ってかわりつつある。しかし、湿式法によつて顆粒化させ、製錠する方法の最大の利点は、顆粒化することによつて、ほとんど全ての場合に非流動性粉末を流動化せしめ、適当な顆粒強度を得ることによつて製錠が容易になる点である。一方直接打錠法では成形性に関して十分満足させうる賦形剤は数少なく、その上に薬物との配合性、安定性、錠剤の物理的経時変化などの点から直接打錠用賦形剤として利用できるものが非常に少ないことは周知の通りである。

現在最も優れた直接打錠用賦形剤として微結晶セルロースが使用されている。

しかしながら微結晶セルロースを試形剤として直接打錠した錠剤は硬度による膨張率が大きく、そのためその製衣錠ではしばしば「ひび割れ」若しくは「パンク」等を生じる欠点がある。

本発明者らは直接打錠による新規製錠法について種々研究の結果、直接打錠用賦形剤としてマルトースを使用した場合、現在最も成形性の良いと云われる微結晶セルロースに優るとも劣らない極めて良好な成形性、即ち、高い硬度の錠剤が得られること、加えて成形後の錠剤の吸湿変化に於いて微結晶セルロースよりも膨張の割合が小さく製衣加工に適した優れた錠剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明方法で使用されるマルトースは $\alpha$ -1,6グルコシダーゼで澱粉類の $\alpha$ -1,6グルコシド結合部を切断してすべての直鎖状の分子に変化させると共に $\beta$ -アミラーゼを作用させて得た

賦形剤例えばコーンスターチ、馬鈴薯澱粉などの澱粉類、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク等又は薬物の流動性を改善する目的で必要に応じて無水珪酸微粉末（エロージル）等の滑沢剤を添加してもよい。

以下に実験例により、本発明方法で得られる錠剤の優れていることを説明する。

#### 実験例1 限界硬度試験

##### (1) 試験方法

マルトース99.5部にマグネシウムステアレート0.5部を混合し、直径10mm、7.5R、ストレインゲージを装着した杵で始め錠剤の厚さが5.00mmのとき硬度が6kg、1錠当り重量が270mgになるようにセットし、その後適時加圧目盛を変えては打錠し、上杵、下杵圧の平均圧力と錠剤硬度をエルベーカー硬度計で測定し、限界硬度を求めた〔本発明品(A)〕。ここで限界硬度とは圧力をかけてもそれ以上硬度が上がらないか、又はキャッピン

もので、食品用、薬品用として市販されているものである。次にその物理、化学的性状の例を示す。

含量		25℃以上
マルトース含有量（無水マルトースとして固形分当り）		8.6%以上
グルコース	3%以内	
マルトトリオース	7%以内	
デキストリン	4%以内	
外 観	白色結晶粉末	
粒 度	10メッシュ～100メッシュ 75%以上 100メッシュ通過25%以内	
安息角	35°～38°	
遊離水分	2%以内	
加熱残分	0.1%以内	
真比重	$d_{20}^{20} = 1.53$	
水溶液	白色、透明、無臭	

マルトースを直接打錠用賦形剤として錠剤を製造する場合、目的に応じて、他の賦形剤例えば乳糖、マンニトール、ソルビトール、硬脂酸カルシウム、リン酸カルシウムなどを適宜加えることは何ら差しつかえない。又、必要に応じて崩

壊する時点の硬度をいう。

対照として本発明品におけるマルトースに代えて微結晶セルロースを用い、1錠当りの重量を235mgにした以外は全く同様に打錠を行つたもの〔対照品(B)〕と乳糖とコーンスターチ（混合比3:1）97.5部とポリビニルピロリドン2部とから水混法で常法により顆粒を製しこれにマグネシウムステアレート0.5部を混合し、1錠当りの重量を290mgにした以外は全く同様に打錠を行つたもの〔対照品(C)〕を用いた。

##### (2) 試験結果

試験結果を第1図に示した。第1図において、(A)の示す曲線は、本発明品のマルトース製剤の錠剤硬度（縦軸）と打錠圧力（横軸）との関係を、(B)は対照品としての微結晶セルロース錠剤におけるそれらを、又(C)は対照品としての乳糖・コーンスターチ錠剤におけるそれらを示したものである。

第1図の成績から明らかなように、本発明

品のマルトースは対照の微結晶セルロースとほぼ同等の打錠性を有しているのに対して乳糖・コンスターチ錠剤の限界硬度は低く、約12.5 kgの硬度でキャッピングが生じている。

実施例1 磨損度試験並びに相対湿度中における重量及び厚さ増加試験

## (1) 試料の調製

マルトース99.5部にマグネシウムステアレート0.5部を混合し、直径1.0mm、7.5R(曲面率7.5mm)片を用い、錠剤硬度5 kgで直接打錠した(本発明品)。本発明品におけるマルトースに代えて微結晶セルロースを使用し同様に打錠して、これを対照とした(対照品)。

## (2) 試験方法

(i) 各錠剤の磨損度試験はロッシュフライアビレータ<sup>注</sup>を使って測定した。

(ii) 相対湿度(Relative Humidity(以下「RH」という))中における錠剤の重量増加及び厚さ増加試験は25°Cで行った。

約3倍の膨張率を示し、本発明品の優れていることが実証された。

このように微結晶セルロースの膨張率の大きいことが錠剤にしばしば見られる糖衣錠での「ひび割れ」若しくは「パンク」の原因になっていることは明らかである。

以下に実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例1

アスピリン50gにマルトース14g、コンスターチ4gを十分混合した後、直径1.2mm、2.0R片を用いて1錠680mg、錠剤の厚さ5.25mm、硬度8 kg $\pm$ 1 kg、打錠速度70錠/分で単発打錠機で連続打錠を行った。

その結果は重量C.V.(変動係数)%(n=50)1.6%、崩壊時間(n=6)2分~3分で落ちて優れた錠剤が得られた。

## 実施例2

塩酸2,4'-ジメチル-3-ビペリジノプロピオフェノン50gを無水硫酸粉末(エロージル)1gと十分混合し、次いでこれにマルト-

## (3) 試験結果

試験結果は第1表及び第2表に示す通りである。

第1表 フライアビレータ磨損強基(W/W)

	本発明品	対照品
試験時間10分	99.95%	99.90%

第2表 25°C各相対湿度中2日後の重量、厚さ増加(開放式、N=10)

		打錠直後	52%RH	74%RH	84%RH
本発明品	重量	280mg	+0.43%	+2.21%	+2.16%
	厚さ	5.07mm	+0.01mm	+0.035mm	+0.03mm
対照品	重量	240mg	+0.30%	+2.38%	+2.29%
	厚さ	5.17mm	+0.00mm	+0.118mm	+0.11mm

第1表の成績から明らかなように磨損度試験においては、本発明品は対照品と差が全く認められなかったが、第2表の成績からは、本発明品の重量増加率は対照品のそれとはほぼ同等であつたにも拘わらず、厚さの増加率は7.4%RH以上の場合、対照品は本発明品の

ス150g、コンスターチ42gを混合した後、ステアリン酸マグネシウム2gを更に混合し、単発打錠機で直径9.0mm、7.0R片を用いて1錠当りの重量245mg、厚さ2.65mm、打錠速度70錠/分で連続打錠を行った。その結果は重量C.V.(変動係数)%(n=50)1.3%、硬度(n=20)5.5 kg $\pm$ 1 kg、崩壊時間(n=6)2分~3分、磨損率99.95%の極めて優れた錠剤を得た。尚、この処方における限界硬度は15 kg以上であつた。この錠剤に常法による糖衣掛けを行い、仕上り錠について50°C、74%RH雰囲気中に放置し「ひび割れ」状態を観察した。又塩酸2,4'-ジメチル-3-ビペリジノプロピオフェノン50gを無水硫酸粉末(エロージル)1gと十分混合し、次いで微結晶セルロース50g、結晶乳糖117gを混合した後、ステアリン酸マグネシウム2gを加えて更に混合し、単発打錠機で直径9.0mm、7.0R片を用いて1錠当りの重量220mg、厚さ2.65mm、硬度5.5 kg $\pm$ 1 kgで連続打錠し、こ

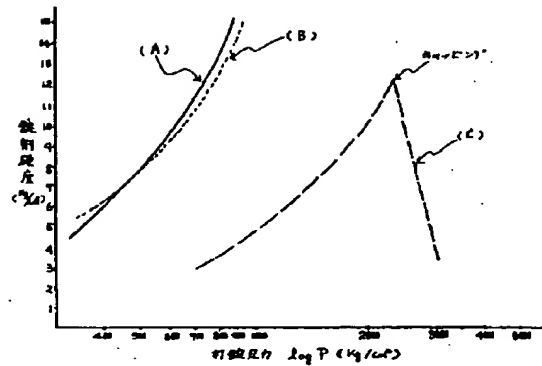
の錠剤について常法による糖衣掛けを行い仕上り錠を対照とし、これについて「ひび割れ」状態を観察した。その結果、微結晶セルロースを用いた糖衣錠は試験開始後3日間で試験錠の100多がひび割れを生じたがマルトースを用いた糖衣錠のそれは試験開始後14日間で30多であつた。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明方法で製したマルトース錠剤(A)と対照として用いた微結晶セルロース錠剤(B)と乳糖・コンスターチ錠剤(C)における錠剤硬度と打錠圧力との関係を示したものである。

- (A) ..... 本発明のマルトース錠剤  
(B) ..... 対照の微結晶セルロース錠剤  
(C) ..... 対照の乳糖・コンスターチ錠剤

才 1 図



特許出願人 日本化薬株式会社

6. 前記以外の発明者

住 所 埼玉県草加市芥天町320-69

氏 名 吉 田 功 一

住 所 東京都江東区大島7-16-10

氏 名 吉 田 英 一

住 所 東京都北区志茂3-17-10

氏 名 大 滝 浩 一



特許出願人名義変更

昭和50年12月26日

特許庁長官 賀 藤 英 雄 殿

1. 事件の表示 昭和49年特許願第115215号

2. 発明の名称 錠剤の製造法

3. 共有承継者

東京都千代田区丸の内一丁目2番1号

日本化薬株式会社

代表者 取締役社長 近 藤 四 三

4. 共有加入者

岡山県岡山市下石井1丁目2番3号

株式会社 林原生物化学研究所

代表者 取締役社長 林 原 健 一

5. 代 理 人

東京都千代田区丸の内一丁目2番1号

日本化薬株式会社

(6126) 弁 理 士 竹 田 和 彦

6. 前附書類の目録

1. 共有契約

2. 委任状

昭 52 7.11

手 続 補 正 書

昭和52年 4月 6日

特許庁長官 片 山 石 郎 殿

特許法第17条の2による補正の掲載  
昭和49年特許願第 115213 号(特開昭  
51-54918 号 昭和51年5月14日  
発行公開特許公報 51-550 号掲載)につ  
いては特許法第17条の2による補正があったので  
下記の通り掲載する。

序内整理番号

6793 44

日本分類

30 C43

1. 事件の表示 昭和49年特許願第115213号
2. 発明の名称 錠剤の製造法
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
東京都千代田区丸の内一丁目2番1号  
(408) 日本化薬株式会社  
代表者 取締役社長 近藤 潤三  
岡山県岡山市下石井1丁目2番5号  
株式会社 林原生物化学研究所  
代表者 取締役社長 林 原  
4. 代理人  
東京都千代田区丸の内一丁目2番1号  
日本化薬株式会社内  
(6126) 弁理士 竹田 和彦  
5. 補正命令の日付 (日 発)  
6. 補正により増加する発明の数 な し  
7. 補正の対象  
明細書の「発明の詳細な説明」の欄  
8. 補正の内容  
別紙の通り

補 正 の 内 容

1. 明細書、3ページ、下から4行目の「マルト  
ースは」と「α-D-1.6」の間に「、例えば澱粉  
類にβ-アミラーゼを作用させて得るか、又は」  
を挿入する。
2. 同、4ページ、2行目の「ものである。」を  
「もの等が自由に使用できる。」に訂正する。

以上